

گزارشی از بیماران مبتلا به اسکروز متعدد تحت درمان با سینووکس (CinnoVex™) در ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۷/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۰/۲۶

چکیده

مسعود اعتمادی فر^{۱*}

مهردخت مزده^۲، حمیدرضا ترابی^۳

مجید غفارپور^۴، مجتبی عظیمیان^۴

شیوا سلامی^۵

سید محمد امیر شاه کریمی^۶

۱- گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان

۳- گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، بیمارستان جم تهران

۴- گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- پزشک عمومی

۶- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

* نویسنده مسئول: اصفهان، کلینیک تخصصی ام. اس، بیمارستان الزهرا (س)، بلوار شهدای صفا

تلفن: ۰۳۱۱-۶۲۶۳۰۸

email: etemadifar@med.mui.ac.ir

زمینه و هدف: مطالعات اخیر حاکی از شیوع بالای بیماری اسکروز متعدد (MS) در ایران است. اینترفرون‌ها به عنوان خط اول درمان در MS کاربرد دارند. در ایران با دستیابی به فن‌آوری تولید بتا- اینترفرون‌ها، سینووکس CinnoVex™ تولید شده است. در این مطالعه (Postmarketing study) اثربخشی و عوارض سینووکس در مطالعه‌ای کشوری با نام "مطالعه سینا" بررسی شده است. روش بررسی: این مطالعه در سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ در شهرهای تهران، اصفهان، مشهد، تبریز و شیراز اجرا شد. مبتلایان به MS عودکننده- بهبودیابنده، با سن ۱۶ تا ۵۰ سال و Expanded Disability Status Scale (EDSS) کمتر از چهار با تشخیص متخصص مغز و اعصاب، سینووکس (۳۰۰ μg, Weekly IM) دریافت کردند. EDSS، عوارض جانبی، و حملات در چهار ویزیت سه‌ماهه ارزیابی شد. یافته‌ها: مجموعاً ۱۰۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند که در ۶۲۷ بیمار (۶۰٪) پرسشنامه‌ها به صورت صحیح تکمیل گردید. میانگین سنی ۳۰/۷±۸/۶ سال و ۵۱۴ نفر (۸۲٪) مؤنث بودند. بررسی تغییرات EDSS طی یک‌سال، کاهش معنی‌دار در سه ماهه آخر را نشان داد ($p < 0/05$). عوارض مصرف دارو در سه ماه اول، دوم، سوم و چهارم به ترتیب در ۴۷٪، ۵۰٪، ۶۱٪ و ۶۱/۴٪ بیماران مشاهده شد ($p > 0/05$) و عوارض شدید مانند افکار خودکشی (۰٪)، اکتیموز محل تزریق (۱/۲٪)، تشنج (۱/۲٪) و سنکوپ (۳/۷۵٪) در درصد بسیار کمی از موارد مشاهده شد. فراوانی حملات بیماری به ترتیب ۱۳/۴٪، ۱۵/۷٪، ۱۶/۹٪، ۲/۴٪ بود ($p = 0/001$). نتیجه‌گیری: سینووکس باعث جلوگیری از پیشرفت ناتوانی MS می‌گردد. همچنین، با مصرف سینووکس عوارض شناخته‌شده در استفاده از اینترفرون‌ها مشاهده می‌شود.

کلمات کلیدی: ایران، بتا- اینترفرون، سینووکس، مطالعه سینا، اسکروز متعدد.

مقدمه

دارای تظاهرات حسی- حرکتی، اختلالات ساقه مغز، اختلالات اسفنکتری، و اختلالات شناختی است.^۱ در زمینه درمان MS کوشش‌های فراوانی صورت گرفته است. علی‌رغم تمامی این تلاش‌ها هنوز درمان قطعی برای MS معرفی نشده است. داروهایی که امروزه در درمان MS استفاده می‌شود به منظور کنترل علائم در طی حملات و جلوگیری از عود مجدد بیماری تجویز می‌گردند. پالس تراپی با کورتیکو استروئیدها در کنترل حملات و بتا- اینترفرون‌ها، Glatiramer acetate، Mitoxantrone و Natalizumab از جمله داروهای مورد تایید در جلوگیری از عود حملات و تغییر دهنده سیر بیماری (Disease modifiers) می‌باشند.^۲ اولین بار در سال ۱۹۹۲ گروهی از محققین نشان دادند که استفاده از اینترفرون در بیماران مبتلا به MS می‌تواند موجب کاهش حملات و تعداد پلاک‌ها در MRI

اسکروز متعدد Multiple Sclerosis (MS) یک بیماری التهابی سیستم اعصاب مرکزی است که با تخریب میلین در مغز و نخاع مشخص می‌گردد. این بیماری با سیری مزمن اکثراً در سنین ۲۰ تا ۴۰ سال اتفاق می‌افتد و شیوع آن در زنان بیشتر از مردان است. شیوع بیماری در مناطق مختلف دنیا متفاوت گزارش شده است.^۱ در چند سال اخیر، مطالعات انجام گرفته در منطقه خاورمیانه و ایران حاکی از شیوع نسبتاً بالای MS در این نواحی است.^۲ پاتوفیزیولوژی MS هنوز به طور کامل شناخته نشده و تئوری‌های گوناگونی در این زمینه مطرح است. مواردی مانند وراثت، عوامل محیطی، و حتی عفونت‌های ویروسی را می‌توان به عنوان علل زمینه‌ساز بیماری معرفی کرد. علائم بیماری بسیار متنوع و بسته به محل گرفتاری سیستم اعصاب مرکزی

فیزیکی و شیمیایی و بیولوژیک کاملاً مشابه محصول مرجع می‌باشد و تأیید مجموعه این تشابهات توسط مراجع ذیصلاح و معتبر صورت می‌گیرد. سینوکس پس از آن‌که در آزمایشگاه‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و برخی از آزمایشگاه‌های معتبر دنیا بررسی شده و تشابه بیوتکنولوژیک (Biosimilarity) و اثربخشی آن مورد تأیید واقع شد، در بازار دارویی ایران در اختیار بیماران قرار گرفت.^{۱۱} در این مطالعه اثربخشی و عوارض سینوکس در بیماران که از این دارو استفاده نموده‌اند در مقاطع مختلف زمانی طی یک‌سال در مطالعه‌ای کشوری با نام "مطالعه سینا" (CINA STUDY: Iranian National Assessment Study CinnoVexTM بررسی شد.

روش بررسی

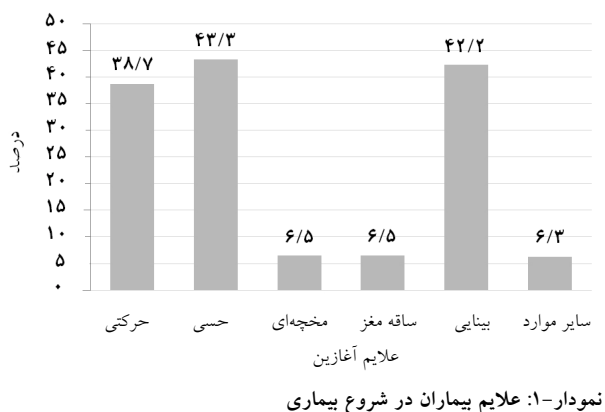
این مطالعه مداخله‌ای در سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ تحت نظارت جمعی از متخصصین مغز و اعصاب عضو هیأت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران و اصفهان جهت بررسی آثار درمانی و عوارض جانبی داروی بتا- اینترفرون 1-a (ساخت شرکت سیناژن ایران CinnaGen Co.) با نام تجاری CinnoVex طراحی و اجرا گردید. جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به MS از نوع عودکننده- بهبود یابنده Relapsing/Remitting MS (RRMS) بودند که پس از مراجعه به پزشک متخصص مغز و اعصاب و تشخیص بیماری، اندیکاسیون استفاده از بتا- اینترفرون 1-a با دوز ۳۰ میکروگرم، یک‌بار در هفته به‌صورت تزریق داخل عضلانی برای ایشان مطرح می‌گردید. لازم به ذکر است تشخیص MS و نوع آن (RRMS) بر اساس معیارهای مک دونالد (McDonald's criteria) صورت گرفت.^۷ سایر معیارهای ورود بیماران به مطالعه عبارت بودند از: سن بین ۱۶ تا ۵۰ سال، داشتن نمره Expanded disability status score (EDSS) کمتر از چهار، عدم بارداری بودن زنان که با تست‌های خونی تأیید می‌گردید و همچنین عدم تمایل ایشان به بارداری شدن در طی سال آینده، عدم شیردهی، نداشتن بدخیمی در پنج سال گذشته به‌جز بدخیمی‌های درمان شده پوستی غیر ملانومی درجا، و تمایل به همکاری مناسب. حاملگی یا شیردهی در طول مطالعه، زمین‌گیر شدن، افزایش کراتینین به بیش از ۱/۶mg/dl، افزایش AST و یا ALT بیش از دو برابر، و نیاز به استفاده از داروهای سرکوب ایمنی یا کورتیکو استروئیدها از مواردی بودند که باعث خروج بیماران از مطالعه می‌گردید. برای تمامی بیماران

شود.^۴ از این دسته دارویی، دو گروه بتا- اینترفرون 1-a و 1-b در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند. هم‌اکنون از خانواده بتا- اینترفرون‌های 1-a دو داروی Avonex و Rebif و از گروه 1-b داروی Betaseron در بازار دارویی جهان وجود دارند. چندین مطالعه اثربخشی Avonex با دوز ۳۰ میکروگرم، یک‌بار در هفته را در جلوگیری از عود بیماری و کاهش میزان ناتوانی و ضایعات MRI نشان داده‌اند.^۶ مطالعه PRISMS اثربخشی Rebif با دوز ۴۴ میکروگرم، سه بار در هفته را در بیماران مبتلا به MS بررسی نمود و کاهش خطر عود را در گروه دریافت‌کننده دارو در مقایسه با گروه کنترل نشان داد.^۷ مطالعات متعدد دیگری نیز به مقایسه اثربخشی اینترفرون‌ها پرداخته‌اند که مشهورترین آن‌ها، مطالعات EVIDENCE و INCOMIN، اثرات وابسته به دوز را در این گروه از داروها نشان می‌دهند.^{۸-۱۰} اینترفرون‌ها هم‌اکنون به‌عنوان خط اول درمان MS کاربرد دارند که از عود مجدد حملات در انواع این بیماری جلوگیری می‌کنند. بتا- اینترفرون‌ها، گرچه به‌خوبی توسط بیماران تحمل می‌گردند، دارای عوارضی نیز هستند. به‌طور کلی عوارض جانبی این دسته از اینترفرون‌ها چندان شدید نمی‌باشد و سندرم شبه آنفولانزا، تعریق و بی‌حالی، از شایع‌ترین عوارض می‌باشند که چند ساعت بعد از تزریق آغاز و تا ۱۴ ساعت ممکن است ادامه یابند. این عوارض با استفاده از داروهای ضد التهابی و همچنین تداوم در مصرف دارو تا حد زیادی فروکش می‌کنند. سایر عوارض شامل، اسپاستیسیته، ضعف شدید، درد عضلانی، درد مفاصل، سردرد، اختلالات آنزیمی کبد، سرکوب مغز استخوان، بثورات جلدی، خارش، اسهال، اختلالات خواب، سرگیجه، ریزش مو، تغییرات سیکل قاعدگی، و تغییرات خلقی می‌باشند.^۳ در ایران از چند سال پیش تحقیقات گسترده‌ای به‌منظور دستیابی به فناوری تولید بتا- اینترفرون‌ها صورت گرفت که سرانجام در سال ۱۳۸۴ سینوکس (CinnoVexTM) که از بتا- اینترفرون‌های 1-a می‌باشد تولید گردید. سینوکس که یک پروتئین نوترکیب مشتمل بر ۱۶۶ اسید آمینه بوده و با وزن ۲۲/۵ کیلو دالتون توسط سلول‌های تخمدان همستر چینی تولید می‌شود دقیقاً مشابه (Biosimilar) داروی Avonex (Biogen-Idec, USA) می‌باشد. در واقع، بیوسیمیلارها داروهایی هستند که از نظر بانک سلولی فرآیند تولید و کنترل کیفی شباهت کامل با تولیدکننده داروی مرجع داشته و محصول پروتئینی تولید شده آن‌ها از نظر ساختار و خصوصیات

آنالیزهای آماری صورت گیرد. لازم به ذکر است با توجه به حجم بالای داده‌ها، فرم‌های نرم افزاری توسط نرم‌افزار آماری EPI Info به‌طور کاملاً مشابه با کتابچه طراحی گردید و ورود داده‌ها از این طریق صورت پذیرفت. از آزمون‌های آماری Cochran و Freidman برای داده‌های غیر پارامتریک و همچنین از آزمون‌های χ^2 و Paired t- Test استفاده گردید. $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

پس از یک‌سال از شروع مطالعه مجموعاً ۱۰۵۰ بیمار از سوی پزشکان واجد شرایط ورود به مطالعه تشخیص داده شدند که پس از معرفی، برای هر یک فرم جمع‌آوری اطلاعات مطالعه سینا صادر گردید. از این تعداد تاکنون تعداد ۶۲۷ فرم (۶۰٪) به‌صورت صحیح تکمیل و در فواصل منظم سه ماهه جمع‌آوری گردیده است. میانگین سنی بیماران $30/7 \pm 8/6$ سال بود و ۵۱۴ نفر (۸۲٪) مؤنث بودند. شایع‌ترین علامت بیماران در هنگام شروع بیماری علائم حسی (۴۴٪) بود. سایر علائم در نمودار ۱ ذکر شده است. EDSS بیماران در هنگام ورود به مطالعه و همچنین در ویزیت‌های انجام شده با فواصل سه ماهه مورد مقایسه قرار گرفت که در سه ماه آخر کاهش معنی‌دار را نشان می‌دهد ($p < 0/05$). EDSS تمامی بیماران در طی یک‌سال در جدول ۱ آمده است. همچنین بروز عوارض جانبی نیز در بیماران در ویزیت‌های سه ماهه بررسی گردید. در ۴۷٪ بیماران در سه ماه اول یکی از عوارض مصرف دارو مشاهده شد که این رقم در سه ماهه دوم ۵۰٪، در سه ماهه سوم ۶۱٪ و در سه ماهه چهارم ۶۱٪ بوده است که تفاوت معنی‌دار در هیچ‌کدام از موارد مشاهده نگردید ($p > 0/05$). با توجه به آن که در این مطالعه



شرایط مطالعه و خصوصیات استفاده از دارو ذکر می‌شد و تمامی بیماران پس از رضایت و آگاهی از شرایط وارد مطالعه می‌شدند. به‌منظور اجرای این مطالعه با تعدادی از پزشکان متخصص مغز و اعصاب شهرهای تهران، اصفهان، مشهد، تبریز و شیراز هماهنگی‌های لازم صورت پذیرفت و چگونگی اجرای مطالعه و انتخاب و ویزیت بیماران توضیح داده شد تا انجام بررسی بیماران تا حد امکان به‌صورت هماهنگ صورت پذیرد. همچنین توزیع و تکمیل پرسشنامه‌ها توسط شبکه کشوری نمایندگان علمی و پرستاران شرکت سیناژن مورد پی‌گیری قرار می‌گرفت. پس از کسب مجوزهای لازم از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و ورود داروی سینووکس به بازار دارویی کشور، این مطالعه در آذر ماه ۱۳۸۵ آغاز شد. در سال اول اجرای این مطالعه پیش‌بینی گردید که تعداد ۳۰۰ بیمار مورد ارزیابی قرار گیرند که با توجه به همکاری بیماران و پزشکان این تعداد تا بیش از سه برابر افزایش یافت. برای هر یک از بیماران یک فرم جمع‌آوری اطلاعات تهیه و شماره‌گذاری گردید. این فرم که به‌صورت کتابچه تمام رنگی در ۲۸ صفحه طراحی شده بود اطلاعات بیمار در بدو ورود و همچنین در چهار ویزیت سه ماهه را مورد ارزیابی قرار می‌داد. جهت سهولت کار پزشکان سعی شد تا تقریباً تمامی اطلاعات به‌صورت چک لیست و بدون نیاز به انجام کار نوشتاری مورد ارزیابی قرار گیرد. جهت سهولت کار جدول معیارهای مک دونالد به‌همراه جدول معیارهای بررسی EDSS در آغاز هر کتابچه آورده شد. اطلاعات مورد ارزیابی در این مطالعه شامل بررسی EDSS به‌عنوان شاخص ناتوانی حرکتی، عوارض جانبی، عودها و حملات، وضعیت آزمایشات و MRI بود که این گزارش به‌بررسی EDSS و عوارض جانبی، عودها و حملات پرداخته است. پس از تشخیص بیماری و احراز شرایط ورود به مطالعه، بیماران اقدام به تهیه دارو نموده و ضمن استفاده از آن هر سه ماه یک‌بار توسط پزشک مربوطه ویزیت می‌شدند و اطلاعات هر ویزیت ثبت می‌گردید. چنانچه بیمار در بین فواصل ارزیابی دچار حمله یا یکی از عوارض دارو می‌گشت زودتر جهت ویزیت مراجعه می‌نمود و اطلاعات این ویزیت نیز در بخش مربوطه ثبت می‌گردید. پس از ثبت اطلاعات بیماران در این فرم‌ها، داده‌ها هر سه ماه یک‌بار توسط همکاران اجرایی طرح جمع‌آوری و جهت انجام ورود داده به مشاور آماری طرح تحویل گردید تا نهایتاً در پایان یک‌سال از شروع مطالعه

جدول ۱- EDSS بیماران طی یکسال در مقاطع زمانی سه ماهه

نمره EDSS	ابتدای مطالعه	ماه ۳	ماه ۶	ماه ۹	ماه ۱۲
تعداد = ۴۹۱	تعداد = ۳۳۱	تعداد = ۲۱۱	تعداد = ۹۲	تعداد = ۸۰	
میانگین (انحراف معیار)	۱/۶(۱/۲)	۱/۶(۱/۱)	۱/۴(۱/۱)	۱/۶(۰/۹۸)	۱/۳(۰/۸۵)

EDSS: Expanded Disability Status Scale

جدول ۲- EDSS بیمارانی که ۱۲ ماه کامل مورد ارزیابی قرار گرفتند در مقاطع زمانی سه ماهه

نمره EDSS	ابتدای مطالعه	ماه ۳	ماه ۶	ماه ۹	ماه ۱۲
میانگین (انحراف معیار)	۱/۹(۱/۰)	۱/۵(۱/۰)	۱/۴(۰/۹)	۱/۶(۱/۰)	۱/۲(۰/۸)
میانگین	۲	۱	۱	۱	۱

طبق آزمون Friedman در سه ماه آخر EDSS کاهش معنی داری داشت ($p < 0/05$).

جدول ۳- درصد عوارض دارویی طی یکسال در مقاطع زمانی سه ماهه

عارضه جانبی	ماه ۳	ماه ۶	ماه ۹	ماه ۱۲
التهاب محل تزریق	۲/۵	۰	۰	۰
اکیموز محل تزریق	۱/۲	۰	۱/۲	۰
تب	۲۵	۱۲	۹/۶	۷/۲
لرز	۱۸/۷	۱۰/۸	۳/۶	۷/۲
بی حالی	۱۲/۵	۳/۶	۲/۴	۰
سر درد	۲۵	۹/۶	۶	۱/۲
سندرم شبه سرماخوردگی	۳۰	۲۶/۴	۲۴	۱۹/۳
درد عضلانی	۲۵	۲۶/۴	۲۸/۸	۲۰/۵
ضعف عضلانی	۲/۵	۱/۲	۰	۰
درد مفاصل	۶	۲/۴	۰	۰
احساس سبکی سر	۲/۵	۰	۰	۰
اضطراب	۲/۵	۰	۰	۰
تپش قلب	۳/۷۵	۱/۲	۱/۲	۰
بی اشتها	۶/۲	۱/۲	۱/۲	۰
افسردگی	۵	۱/۲	۰	۰
ادم	۱/۲	۰	۱/۲	۰
افکار خودکشی	۰	۰	۰	۰
سنگوپ	۳/۷۵	۰	۰	۰
اسهال	۱/۲	۰	۰	۰
یبوست	۳/۷۵	۱/۲	۰	۰
ریزش مو	۲/۱۲	۲۱/۶	۱۸	۱۵/۷
افزایش وزن	۳/۷۵	۲/۴	۳/۶	۰
کاهش وزن	۳/۷۵	۶	۶	۷/۲
تشنج	۱/۲	۰	۰	۰
حملات میگرن	۳/۷۵	۱/۲	۰	۰
خارش	۱/۲	۰	۰	۰

طبق آزمون Friedman در سه ماه آخر EDSS کاهش معنی داری داشت ($p < 0/05$).

بیماران در زمان‌های مختلف وارد مطالعه گردیدند، برای آن دسته از بیماران که از ابتدا وارد مطالعه شدند و ۱۲ ماه کامل مورد ارزیابی در مقاطع زمانی سه ماهه نیز نشان می‌دهد به‌جز سه ماهه چهارم قرار گرفتند داده‌های جداگانه تحلیل شد. مقایسه EDSS این بیماران

پیشگیری می‌کند و حتی در مواردی باعث کاهش ناتوانی شده است که این موضوع با مقایسه EDSS بیماران قابل مشاهده است. نکته دیگر تأثیر استفاده از این دارو در کنترل عودها و حملات مجدد است. البته لازم به ذکر است در ۹ ماه نخست مصرف دارو این عودها تفاوت معنی‌دار با یکدیگر نداشته‌اند و به عبارتی دارو از افزایش عود جلوگیری کرده است. این موضوع در سایر مطالعات نیز مورد بررسی قرار گرفته است. برای مثال در مطالعه انجام شده توسط Bencsik در ۳۴ بیمار مبتلا به MS عودکننده- بهبود یابنده و دو بیمار مبتلا به MS عودکننده- پیشرونده تحت درمان شش ساله با بتا- اینترفرون 1-a، میزان عود در بیماران تا ۸۰٪ افت داشته است.^{۱۵} در مطالعه‌ای دیگر توسط Pozilli، تعداد ۲۴۲ بیمار مبتلا به MS که به مدت حداقل یک سال یکی از اشکال بتا- اینترفرون را دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند، بتا- اینترفرون میزان عود سالانه را ۳۵٪ کاهش داده بود.^{۱۶} عوارض تعریف شده در مصرف اینترفرون‌ها برای سینوکس نیز قابل مشاهده است، البته باید توجه داشت که اینترفرون‌ها دارای عوارضی می‌باشند که حذف آن‌ها عملی نیست و بیماران را نیز گاهی تا حدی تحت تأثیر قرار می‌دهد که تعدادی از آن‌ها از ادامه درمان منصرف می‌گردند. از جمله اصلی‌ترین و شایع‌ترین این عوارض می‌توان به علائم شبه سرماخوردگی و تعریق بعد از هر بار تزریق اشاره نمود که حتی تا ۱۴ ساعت نیز طول می‌کشد.^{۱۷} آنچه در این مطالعه مشاهده گردید نیز مؤید همین موضوع می‌باشد. برای مثال عوارض شبه آنفولانزایی در ۳۰٪ بیماران تحت درمان با سینوکس مشاهده شده است. این عارضه ارتباط مستقیم با مکانیسم اثر اینترفرون‌ها به‌عنوان یک پروتئین جدید برای بدن دارد. بعد از عوارض شبه سرماخوردگی، عوارض اسکلتی- عضلانی (درد عضلانی و درد مفاصل) شایع‌ترین عوارض مصرف اینترفرون‌ها می‌باشند که در این مطالعه در حدود ۲۵٪ بوده است. نکته دیگر آن‌که پس از مصرف دارو برای حداقل شش تا ۹ ماه کاهش عوارض قابل مشاهده است که این موضوع تحمل و کاهش واکنش‌های سیستم دفاعی بدن به عامل خارجی را نشان می‌دهد. این مطلب باعث می‌گردد بیماران پس از مدتی راحت‌تر از این دارو استفاده نمایند. در انجام این مطالعه مشکلات و محدودیت‌هایی نیز وجود داشت که مدت زمان پی‌گیری بیماران در این مطالعه یکی از این موارد است. از آنجا که سینوکس مدت کوتاهی است که در کشور تولید و در اختیار

تفاوت معنی‌دار وجود نداشته است (جدول ۲). عود مجدد بیماری حین مصرف دارو مورد دیگری بود که در این بیماران مورد بررسی قرار گرفت. در سه ماه اول درمان ۱۳/۴٪ از بیماران دچار حمله شده بودند. این رقم در سه ماه دوم ۱۵/۷٪، در سه ماه سوم ۱۶/۹٪ و در سه ماه چهارم ۲/۴٪ بوده است که در سه ماه چهارم این کاهش معنی‌دار بوده است ($p=0/001$). بررسی عوارض جانبی مصرف دارو حاکی از این واقعیت است که در سه ماه اول مصرف دارو ۴۳٪ بیماران دچار حداقل یکی از عوارض جانبی شده‌اند حال آن‌که در سه ماهه دوم ۶۸٪ بیماران حداقل یکی از عوارض ناشی از مصرف دارو را نشان داده‌اند ($p=0/001$) که عمدتاً سندرم شبه سرماخوردگی و درد عضلانی بوده است (جدول ۳). مقایسه عوارض در سه ماهه سوم (۶۱/۴٪) و در سه ماهه چهارم (۶۱/۴٪) با عوارض ذکر شده در سه ماهه دوم تفاوت معنی‌دار نداشته است. لیست کامل عوارض در ویزیت‌های ادواری بیماران در جدول ۳ آمده است.

بحث

تاکنون انواع مختلفی از اینترفرون‌های بتا جهت درمان RRMS مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. بتاسرون (بتا- اینترفرون 1-b) اولین داروی مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا بود که اثربخشی آن در یک مطالعه دوسوکور بر روی ۳۷۲ بیمار مبتلا به RRMS نشان داده شد که در این مطالعه عود سالانه در گروه دارونما ۱/۲۷ در مقابل ۱/۱۷ و ۰/۸۴ در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای ۰/۸ و ۱/۶ میلیون واحد روزانه بود.^{۱۲} اثربخشی اونکس (بتا- اینترفرون 1-a)، به‌صورت تزریق عضلانی هفتگی شش میلیون واحد، در بیماران مبتلا به RRMS در یک مطالعه دوسوکور بر روی ۳۰۱ بیمار نشان داده شده است. پس از دو سال، عود سالانه در گروه اونکس ۰/۶۱ در مقابل ۰/۹ در گروه پلاسبو بوده است. همچنین، حجم ضایعات مشاهده شده در MRI و درصد پیشرفت بیماری (تغییر یک نمره در EDSS) در گروه اونکس کاهش بیشتری در مقایسه با پلاسبو داشته است.^{۱۳} فواید ریپف (بتا- اینترفرون 1-a) به‌صورت تزریق زیر جلدی نیز در یک مطالعه دوسوکور بر روی ۵۶۰ بیمار مبتلا به RRMS نشان داده شده است که در این مطالعه میزان عود و ضایعات MRI به‌طور معنی‌داری در گروه ریپف در مقایسه به پلاسبو کاهش داشته است.^{۱۴} نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد سینوکس از پیشرفت ناتوانی در بیماران مبتلا به MS

اعصاب، دکتر عباس نوریان، دکتر احمد چیت‌ساز، دکتر حمیده مصطفایی، دکتر بینا شالبافان، دکتر رضا قنبری، دکتر حسین مژدهی، پناه، دکتر غلامرضا نادری، دکتر سعید پناهی، دکتر مجید رضا نجفی، دکتر عسگر قربانی، دکتر عباس قربانی، دکتر محمد حسین شهبازی، دکتر فرشته اشتری، دکتر وحید شایگان‌نژاد، دکتر شهریار نفیسی، دکتر شکوفه علایی، دکتر علی‌رضا رنجبر نایینی که در تکمیل این فرم‌ها و اجرای این مطالعه همکاری نمودند نیز تشکر به‌عمل می‌آید. از شرکت سیناژن (دکتر شیوا سلامی و همکاران) در اجرای این مطالعه و دکتر علی غلامرضایی در ویرایش این گزارش سپاسگزاریم.

بیماران قرار گرفته است، همین عامل موجب محدودیت در مدت زمان پی‌گیری بیماران گردید. این مدت کوتاه موجب می‌شود برخی از عوارض مشاهده نگردند. طبق نتایج این مطالعه، سینوکس باعث جلوگیری از پیشرفت ناتوانی و بهبود سیر بیماری MS می‌گردد. همچنین با مصرف این دارو عوارض تعریف شده در استفاده از اینترفرون‌ها، قابل مشاهده است. نکته آخر تأثیر مثبت این دارو در کنترل حملات جدید بیماران MS می‌باشد. سپاسگزاریم: لازم است از زحمات دکتر محمد رضا سعادت‌نیا و امیر هادی مغزی در طراحی فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات تشکر گردد. از متخصصین محترم مغز و

References

1. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354(9):942-55.
2. Saadatnia M, Etemadifar M, Maghzi AH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:357-75.
3. Olek MJ. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. In: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham MA: UpToDate; 2009.
4. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43(4):655-61.
5. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43(4):662-7.
6. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285-94.
7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352(9139):1498-504.
8. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59(10):1496-506.
9. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al; Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359(9316):1453-60.
10. Stuart WH, Cohan S, Richert JR, Achiron A. Selecting a disease-modifying agent as platform therapy in the long-term management of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(11 Suppl 5):S19-27.
11. Etemadifar M, Maghzi AH, Hoseinzadeh A. Comparing Side effects of CinnoVex with Avonex in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. *J Isfahan Uni Med Sci* 2009;27:93-100.
12. Arnason BG. Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43(4):641-3.
13. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285-94.
14. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352(9139):1498-504.
15. Bencsik K, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Rajda C, Losonczy E, Török M, et al. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26(2):96-100.
16. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De Giglio L, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci* 2005;26 Suppl 4:S174-8.
17. Paolicelli D, Drenzo V, Trojano M. Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 2009;3:369-76.

A report of multiple sclerosis patients treated by CinnoVex™ in Iran

Received: October 10, 2009 Accepted: January 16, 2010

Abstract

Masood Etemadifar M.D.^{1*}
Mehrdokht Mazdeh M.D.²
Hamid Reza Torabi M.D.³
Majid Ghaffarpour M.D.⁴
Mojtaba Azimian M.D.⁴
Shiva Salami M.D.⁵
Sayyed Mohammad Amir
Shahkarami M.D.⁶

1- Department of Neurology, Isfahan
University of Medical Sciences,
Isfahan, Iran

2- Department of Neurology,
Hamedan University of Medical
Sciences, Hamedan, Iran

3- Neurologist, Jam Hospital,
Tehran, Iran

4- Department of Neurology, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran

5- M.D.

6- Isfahan University of Medical
Sciences, Isfahan, Iran

Background: Recent studies present a high prevalence of multiple sclerosis (MS) in Iran. Treatment with interferon is now the first choice in management of MS. CinnoVex™ (an interferon beta 1-a) is available in Iran, with achievement of the technology of producing beta interferon. The aim of the present study is to evaluate the efficacy and safety of CinnoVex™ in a national study named CINA study.

Methods: This study was conducted from 2007 to 2008 in cities of Tehran, Isfahan, Mashhad, Tabriz, and Shiraz. Patients with relapsing/remitting MS with 16-50 years of age and EDSS of <4 received CinnoVex™ (30µg/week, IM) after diagnosis by a neurologist. EDSS, drug side effects, and frequency of relapse were evaluated for one year in four 3-month visits.

Results: A total of 1050 patients entered the study. Complete data were collected from 627 (60%) patients. Mean age was 30.7±8.6 year and 514 (82%) were female. The most common onset presentations were sensory symptoms (44%). Changes of EDSS through the study showed a significant decrease in the last 3-month of evaluation ($p<0.05$). Drug side effects were observed in 47%, 50%, 61%, and 61.4% ($p>0.05$) and relapse was occurred in 13.4%, 15.7%, 16.9%, and 2.4% of the patients in the first, second, third, and fourth evaluation visits ($p=0.001$), respectively.

Conclusion: CinnoVex™ prevents progression and improves clinical course of MS. The conventional side effects of beta interferon therapy, however, are observed with CinnoVex™.

Keywords: Interferon beta 1-a, cinnoVex™, multiple sclerosis.

* Corresponding author: MS Clinic,
Alzahra Hospital, Soffeh Ave., Isfahan,
Iran
Tel: +98-311-6266308
email: etemadifar@med.mui.ac.ir